

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

> 0 7 DEC. 1998 Fait à Paris, le ..

> > Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle

PRIORITY DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b) Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

26 bis, rue de Saint Petersbourg 75800 PARIS Cédex 08 Téléphone : 01 53 04 53 04

SIEGE

CREE PAR LA LOI Nº 51-444 DU 19 AVRIL 1951

Service of the servic



BREVET D'INVENTION, CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle-Livre VI

REQ	UÊTE	EN	DÉL	JVR/	NCE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg Confirmation d'un dépôt par télécopie 75800 Paris Cedex 08 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30 Cet imprimé est à remplir a l'encre noire en lettres capitales - Réservé a l'INPI -NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE 1 DATE DE REMISE DES PIÈCES À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE 0 & JAN 1998 N" D'ENREGISTREMENT NATIONAL 98 00048 CABINET REGIMBEAU DEPARTEMENT DE DÉPÔT 26, Avenue Kléber **75116 PARIS** DATE DE DÉPÔT 06 JAN. 1998 2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle n° du pouvoir permanent références du correspondant brevet d'invention tėlėphone demande divisionnaire demande initiale aupres de l'INPI 236887 D17284 TWD 01 45 00 92 02 transformation d'une demande certificat d'utilité de brevet européen certificat d'utilité nº date brevet d'invention immėdiat __ différé Établissement du rapport de recherche On non Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonne de la redevance Titre de l'invention (200 caractères maximum) Dispositif d'enrobage pour granules à absorber par voie orale 3 DEMANDEUR (S) Forme juridique Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination garantit un droit d'accès et de LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM Nationalité (s) Prançaise Pays Adresse (s) complète (s) FR 21, rue Saint-Mathieu 78550 HOUDAN En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre non Si la réponse est non, fournir une désignation séparée 4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs Oui requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission requise pour la lère fois **5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES** 6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE nature de la demande pays d'origine 7 DIVISIONS antérieures à la présente demande SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION SIGNATURE APRÈS ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

92-1001



DÉSIGNATION DE L'INVENTEUR

(si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

DEPARTEMENT DES BREVETS

26bis, rue de Saint-Pétersbourg 75800 Paris Cédex 08

Tél.: 01 53 04 53 04 - Télécopie: 01 42 93 59 30

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

98 00048

TITRE DE L'INVENTION:

Dispositif d'enrobage pour granules à absorber

par voie orale

LE(S) SOUSSIGNÉ(S)

LABORATOIRES DES PRODUITS ETHIQUES ETHYPHARM 21, rue Saint-Mathieu 78550 HOUDAN

DÉSIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) (indiquer nom, prénoms, adresse et souligner le nom patronymique) :

DEBREGEAS Patrice 30, rue des Saints Pères 75007 Paris, FR

LEDUC Gérard La Grange, Labrosse 45330 Malesherbes, FR

OURY Pascal 16, rue Montbauron 78100 Versailles, FR

ROMAIN Patrice 11, rue du Tilleul 76000 Rouen, FR

NOTA : A titre exceptionnel, le nom de l'inventeur peut être suivi de celui de la société à laquelle il appartient (société d'appartenance) lorsque celle-ci est différente de la société déposante ou titulaire.

Date et signature (s) du (des) demandeur (s) ou du mandataire

26 novembre 1998

MICHARIL CABINET REGIMBEAU

127

RA 113/140897



15

20

L'invention concerne la réalisation de produits absorber par voie orale, notamment produits pharmaceutiques tels que des microgranules.

On connaît des médicaments à avaler, constitués par une gélule renfermant des microgranules ayant une plus grande dimension comprise par exemple entre 0,4 et 1,4 mm. Au moyen de ces microgranules, on cherche à obtenir une libération d'une substance telle qu'un principe actif dans l'organisme, régulière et prolongée dans le 10 temps en vue de réduire le nombre de prises par des microgranules La fabrication patient. intervenir une étape de montage du principe actif en solution autour de grains inertes, par exemple d'amidon. Cette étape doit permettre l'obtention sur chaque grain plusieurs couches d'enrobage régulières, d'une ou d'épaisseur prédéterminées, constituées homogènes et d'une solution comprenant le principe actif.

Un système existant permet de réaliser l'enrobage de comprimés de dimensions supérieures à 5 mm. Ceux-ci sont placés dans un tambour comprenant des perforations de diamètre inférieur à 5 mm afin d'éviter la fuite de particules tout en permettant un passage d'air travers de la masse de comprimés à enrober. Le tambour étant en rotation, on pulvérise le liquide d'enrobage sur les comprimés. Un circuit d'air permet l'élimination des solvants et ainsi la formation continue de la couche d'enrobage.

En ce qui concerne les microgranules, ceux-ci ayant généralement un diamètre compris entre 0,4 et 1,4 mm, donc nettement inférieur à celui des comprimés, il est impossible de les placer dans ce tambour car le résultat serait une fuite immédiate des microgranules par les perforations.

Pour palier à ce problème, une solution, difficile à mettre en oeuvre et onéreuse, consisterait 35 en la fabrication d'un tambour ayant des perforations inférieures à 0,4 mm. De plus, le faible diamètre des ouvertures amènerait une perte de charge importante dans le circuit d'air.

Une autre solution, moins onéreuse, consiste à "doubler" l'intérieur du tambour à l'aide d'une toile métallique ou tamis ayant un maillage évitant le passage des microgranules. Dans ce cas, les contraintes sont nombreuses :

- la finesse du maillage rend la toile très fragile et 10 apte au déchirement, ce qui entraîne la fuite des microgranules et, ainsi, la contamination du circuit d'air et du restant de l'installation;
- le maillage est très rapidement obstrué par le dépôt de résidus d'enrobage, nécessitant des nettoyages
 fréquents. Le risque de colmatage nécessite alors de réduire considérablement le débit de pulvérisation de la solution d'enrobage; et
- le nettoyage est rendu très difficile par le fait que le tamis doit être démonté. De plus, même avec un
 nettoyage consciencieux, il existe de nombreux risques de contamination de sorte qu'on détecte des traces d'un premier principe actif sur le produit suivant.

Un but de l'invention est de fournir un dispositif adapté à la réalisation de granules, notamment de mini 25 ou de microgranules, facile à fabriquer, entraînant une faible perte de charge pour le circuit d'air, réduisant les risques de fuite du produit dans l'installation, réduisant les risques de contaminations croisées et permettant le montage ou l'enrobage avec un débit de 30 substance d'enrobage ou de montage élevé.

En vue de la réalisation de ce but, on prévoit selon l'invention un dispositif pour la réalisation de granules, notamment granules pharmaceutiques, le dispositif comportant un tambour présentant des ouvertures périphériques et un organe d'alimentation du tambour en substance d'enrobage ou de montage, dans

lequel le tambour comporte des profilés parallèles les uns aux autres définissant les ouvertures entre eux.

de ouvertures largeur des la l'espacement choisi pour les profilés. Cet espacement peut être très réduit pour obtenir des ouvertures très étroites adaptées à la réalisation de microgranules ayant par exemple un diamètre compris entre 0,4 et 1,5 mm. Ce tambour est facile à fabriquer, y compris avec des ouvertures très étroites. De plus, le pourcentage de 10 vides dans la paroi du tambour est élevé, de sorte que la perte de charge à la traversée du tambour par toute circulation d'air est réduite. Les profilés donnent à la paroi du tambour une grande solidité. Tout risque de fuite des granules dans l'installation est donc évité. 15 Les profilés sont très faciles à nettoyer, notamment depuis l'extérieur du tambour, ce qui réduit les risques l'on croisées lorsque contaminations successivement deux produits différents. Par ailleurs, les profilés entraînant peu de colmatage, effectuer le montage ou l'enrobage avec un débit élevé de fluide d'enrobage ou de montage. Dès lors, lorsque les produits à monter ou à enrober sont sensibles à la les risques l'humidité, on évite chaleur ou à dispositif est produits. Le dégradation des adapté pour le ou particulièrement bien l'enrobage de microgranules à usage médical comportant un principe actif dont la libération dans l'organisme doit être régulière et prolongée dans le temps.

Avantageusement, les profilés présentent des arêtes O disposées en regard les unes des autres.

Ainsi, les arêtes permettent de définir les dimensions des ouvertures avec une grande précision.

Avantageusement, les arêtes délimitent une face plane de chaque profilé orientée vers l'intérieur du tambour.

Ainsi, les faces planes des profilés définissent une face plane interne du tambour, par exemple cylindrique, permettant de donner aux produits montés ou enrobés une surface très lisse.

Avantageusement, chaque profilé présente une largeur diminuant de l'intérieur vers l'extérieur du tambour.

Ainsi, le tambour est simple à nettoyer particulièrement depuis l'extérieur du tambour, les 10 faces latérales des profilés guidant un fluide de nettoyage en direction des ouvertures entre les profilés pour le décolmatage.

Avantageusement, chaque profilé a un profil triangulaire.

Avantageusement, les profilés sont rectilignes et parallèles à un axe de rotation du tambour.

Avantageusement, les profilés sont courbes.

Avantageusement, le tambour comporte des secteurs portant les profilés et amovibles indépendamment les uns 20 des autres.

On facilite ainsi le nettoyage du tambour.

Avantageusement, l'organe d'alimentation en substance est disposé dans le tambour.

Avantageusement, l'organe d'alimentation en 25 substance comprend un pulvérisateur.

Avantageusement, l'organe d'alimentation en substance est relié à une source de liquide.

Avantageusement, l'organe d'alimentation en substance est relié à une source d'air comprimé.

Avantageusement, le dispositif comporte des moyens pour amener en continu un gaz à l'intérieur du tambour et pour forcer le gaz à traverser les ouvertures de l'intérieur vers l'extérieur du tambour.

Avantageusement, le dispositif comporte des moyens pour chauffer le gaz en amont du tambour.

Avantageusement, le dispositif est agencé de sorte que le gaz traverse les ouvertures de l'extérieur vers l'intérieur du tambour.

On prévoit également selon l'invention un procédé de réalisation de granules, notamment granules pharmaceutiques, dans lequel on utilise un dispositif selon l'invention.

On prévoit de plus selon l'invention des granules, notamment pharmaceutiques, ayant été réalisés au moyen d'un procédé selon l'invention.

10

On prévoit en outre selon l'invention un conditionnement tel qu'un sachet ou une gélule comprenant des granules selon l'invention.

D'autres caractéristiques et avantages de 15 l'invention apparaîtront dans la description suivante d'un mode préféré de réalisation donné à titre d'exemple non limitatif. Aux dessins annexés :

- la figure 1 est une vue schématique montrant la circulation des fluides dans un dispositif selon un mode préféré de réalisation de l'invention;
- la figure 2 est une vue en perpective du tambour du dispositif de la figure 1 avec un secteur de paroi démonté ;
- la figure 3 est une vue en perspective d'une partie de la paroi du tambour de la figure 2 ;
- la figure 4 est une vue en coupe transversale selon le plan IV-IV de la paroi de la figure 3 ; et
- la figure 5 est une vue analogue à la figure 2 montrant une variante de réalisation du tambour.

En référence à la figure 1, dans un mode préféré de réalisation, le dispositif de montage ou d'enrobage selon l'invention comprend une enceinte 2 comportant un tambour ou turbine 4.

Le tambour 4 comporte une paroi cylindrique 35 périphérique 6 d'axe 8, et deux parois tronconiques d'extrémité 10, s'étendant à deux bords d'extrémité

respectifs de la paroi cylindrique 6 et se rétrécissant à partir de ces bords. Le tambour 4 comporte deux paliers cylindriques 11 fixés aux bords les plus étroits des parois d'extrémité 10. L'un des paliers 11 l'autre est plein. La paroi cylindrique présente des évidements 12 en forme de secteurs de cylindre. Le tambour 4 comporte en outre des éléments de ayant une forme de secteur de cylindre paroi 14 complémentaire de celle des évidements 12. élément 14 comprend un cadre 16 présentant deux bords rectiliques 18 parallèles entre eux et bords circulaires 20, adapté à être fixé de façon amovible sur la paroi 6 pour obturer l'évidement associé.

10

de paroi 14 comporte des 15 L'élément métalliques 22 tous identiques entre eux. Chaque profilé 22 est rectiligne et présente ici un profil général en triangle isocèle. L'angle du triangle associé aux deux côtés égaux est arrondi, alors que les deux autres angles définissent des arêtes vives 23 du profilé. 20 Ainsi, le profilé présente deux faces latérales planes 24 identiques entre elles, contiguës à l'angle arrondi, et une face avant plane 26 opposée à cet angle, la face 26 étant délimitée par les deux arêtes vives 23, entre a une largeur ces deux arêtes. Chaque profilé 22 diminuant de l'intérieur vers l'extérieur du tambour 4. Les profilés 22 s'étendent à distance les uns des autres en regard les uns des autres, parallèlement les uns aux autres et aux bords rectilignes 18 du cadre. Les faces avant planes 26 sont sensiblement coplanaires entre 30 Elles sont disposées de façon à définir elles. perpendiculairement aux profilés 22 une face interne cylindrique discontinue ayant une courbure identique à celle des bords courbes 20 du cadre 16. Les arêtes arrondies des profilés 22 sont toutes tournées vers 35 l'extérieur, du côté opposé au centre de courbure. Les

arêtes vives 23 des profilés 22 adjacents s'étendent les unes aux autres, en regard parallèlement qu'elles autres de sorte des unes les distance définissent entre elles des ouvertures 25 en forme de fentes rectilignes parallèles à l'axe 8. Les arêtes 23 ont un écartement indiqué par d sur la figure 4. Les extrémités des profilés 22 sont fixées aux bords courbes 20 du cadre 16. Avantageusement, l'élément de paroi 14 pourra comporter des supports de profilés 28 de forme plane courbe, s'étendant à distance les uns des autres 10 dans des plans perpendiculaires à l'axe de la face cylindrique définie par les faces avant 26. Les supports 28 ont des extrémités fixées aux bords rectilignes 18 du cadre. Ils sont fixés aux profilés 22 par l'extérieur, à l'opposé des faces avant 26, au moyen d'une partie 29 à 15 profil pointu des supports 28. Ces supports évitent la déformation des profilés rectilignes 22 et maintiennent la distance d constante sur toute la longueur profilés.

Les éléments de paroi démontables 14 sont facilement nettoyables depuis l'extérieur. Les faces latérales 24 en regard guident un fluide de nettoyage vers les ouvertures 25 pour leur décolmatage.

20

30

35

Dans le dispositif 2, le tambour 4 est mobile à rotation autour de son axe 8 et est entraîné en rotation autour de cet axe par des moyens adaptés. L'enceinte 2 présente un hublot en regard de l'un des paliers 11 pour permettre l'introduction de grains 44 dans le tambour 4 à travers ce palier.

Le dispositif comporte un pulvérisateur 30 adapté à être en communication de fluide à la fois avec une source d'air comprimé 32 et une pompe de liquide 34. Ce liquide est une solution d'enrobage et comprend par exemple un solvant excipient et un principe actif dissout dans le solvant. Le pulvérisateur 30 s'étend dans le tambour 2, en regard de la face cylindrique

interne, les conduits d'alimentation du pulvérisateur 30 traversant le palier 11 évidé. Le tambour 4 comporte des aubes hélicoïdales 31 fixées à la paroi interne du tambour pour accentuer la mise en rotation des grains 44 dans le tambour.

Le dispositif comporte un conduit d'alimentation en air 36 débouchant dans l'enceinte 2 et des moyens 38 s'étendant dans le conduit 36 en amont de l'enceinte 2 pour abaisser ou augmenter la température de l'air l'enceinte envoyé dans et en outre pour 10 l'humidité de cet air. Le dispositif comporte une bouche de sortie d'air 40 contiguë à la paroi cylindrique du tambour 4 et communiquant avec un conduit d'évacuation d'air 42 s'étendant hors de l'enceinte. La bouche 40 est disposée en regard d'une partie latérale inférieure du tambour 4 où s'accumulent les grains 44 lors de la rotation du tambour. Le pulvérisateur 30 est orienté pour projeter le fluide d'enrobage ou de montage 45 en direction de cette même partie du tambour. La bouche 40 comporte des joints 53 assurant l'étanchéité entre la 20 bouche et le tambour. Le dispositif comporte, dans le conduit d'alimentation 36, un ventilateur amont s'étendant en amont du tambour pour envoyer de l'air dans celui-ci, et, dans le conduit d'évacuation 42, un ventilateur aval 57, en aval du tambour, pour créer une dépression dans le tambour. Ces deux ventilateurs de réguler la vitesse de l'air permettent dépression dans le tambour.

Pour mettre en oeuvre le procédé de l'invention, on introduit à travers le hublot dans le tambour 4 une quantité déterminée de grains 44 à monter ou enrober ou de microgranules déjà partiellement montés ou enrobés. La distance d'est choisie pour être inférieure à un plus petit diamètre de ces grains pour éviter qu'ils ne s'échappent à travers la paroi cylindrique. Ensuite, on met le tambour 4 en rotation. On met en marche le

30

circuit d'air 36, 42 puis le pulvérisateur 30 pour l'alimentation du tambour en une solution d'enrobage comportant par exemple un principe actif. A cette fin, l'air amené par le conduit 36 traverse radialement les ouvertures 25 entre les profilés 22 pour passer de l'extérieur vers l'intérieur du tambour 4. Ensuite, l'air traverse une fraction de l'amas de grains 44 en rotation, puis entraîne le solvant à travers les ouvertures 25, radialement, cette fois de l'intérieur vers l'extérieur du tambour, à travers la bouche 40 vers le conduit d'évacuation 42. Le principe actif s'accumule progressivement sur les grains 44 tandis que le solvant est entraîné et évacué dans le conduit 42 par l'air.

Dans la variante représentée à la figure 5, le tambour 4 ne comporte pas d'élément de paroi amovible : les profilés 22 et éventuellement leurs supports 28, constituent en eux-mêmes la paroi cylindrique.

15

20

Le dispositif de l'invention pourra servir au montage ou à l'enrobage de produits à ingérer par voie orale tels que comprimés, ou microgranules destinés à être dosés et mis en gélules ou en sachets. Ces produits pourront être à usage médical, thérapeutique, cosmétique ou servir de complément alimentaire.

Bien entendu, on pourra apporter à l'invention de nombreuses modifications sans sortir du cadre de celleci. Les profilés définissant les ouvertures 25 entre eux pourraient être courbes et inclinés par rapport à l'axe 8 du tambour, en étant par exemple inscrits dans des plans perpendiculaires à cet axe.

30 Les profilés pourront avoir un profil de forme différente, par exemple trapézoïdale ou en demi-disque.

REVENDICATIONS

- 1. Dispositif pour la réalisation de granules, notamment granules pharmaceutiques, le dispositif comportant un tambour (4) présentant des ouvertures périphériques (25) et un organe (30) d'alimentation du tambour en substance d'enrobage ou de caractérisé en ce que le tambour (4) comporte des profilés (22) parallèles les uns aux autres définissant les ouvertures (25) entre eux.
 - 2. Dispositif selon la revendication 1, caractérisé en ce que les profilés (22) présentent des arêtes (23) disposées en regard les unes des autres.
- 3. Dispositif selon la revendication 2, caractérisé 15 en ce que les arêtes (23) délimitent une face plane (26) de chaque profilé (22) orientée vers l'intérieur du tambour (4).

10

- Dispositif selon l'une quelconque des revendications l à 3, caractérisé en ce que chaque
 profilé (22) présente une largeur diminuant de l'intérieur vers l'extérieur du tambour.
 - 5. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que chaque profilé (22) a un profil triangulaire.
- 6. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les profilés (22) sont rectilignes et parallèles à un axe (8) de rotation du tambour.
- 7. Dispositif selon l'une quelconque des 30 revendications 1 à 5, caractérisé en ce que les profilés sont courbes.
 - 8. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que le tambour (4) comporte des secteurs (12) portant les profilés (22) et amovibles indépendamment les uns des autres.

- 9. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'organe (30) d'alimentation en substance est disposé dans le tambour (4).
- 10. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'organe (30) d'alimentation en substance comprend un pulvérisateur.
- 11. Dispositif selon l'une quelconque des 10 revendications 1 à 10, caractérisé en ce que l'organe (30) d'alimentation en substance est relié à une source de liquide (34).
- 12. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que l'organe (30) d'alimentation en substance est relié à une source d'air comprimé (32).
 - 13. Dispositif selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens (36, 42) pour amener en continu un gaz à l'intérieur du tambour (4) et pour forcer le gaz à traverser les ouvertures (25) de l'intérieur vers l'extérieur du tambour (4).

- 14. Dispositif selon la revendications 13, caractérisé en ce qu'il comporte des moyens (38) pour modifier la température du gaz en amont du tambour (4).
- 15. Dispositif selon la revendication 13 ou 14, caractérisé en ce qu'il est agencé de sorte que le gaz traverse les ouvertures (25) de l'extérieur vers l'intérieur du tambour (4).
- 16. Procédé de réalisation de granules, notamment granules pharmaceutiques, caractérisé en ce qu'on utilise un dispositif selon l'une des revendications 1 à 15.
- 17. Granules, notamment pharmaceutiques, 35 caractérisés en ce qu'ils ont été réalisés au moyen d'un procédé selon la revendication 16.

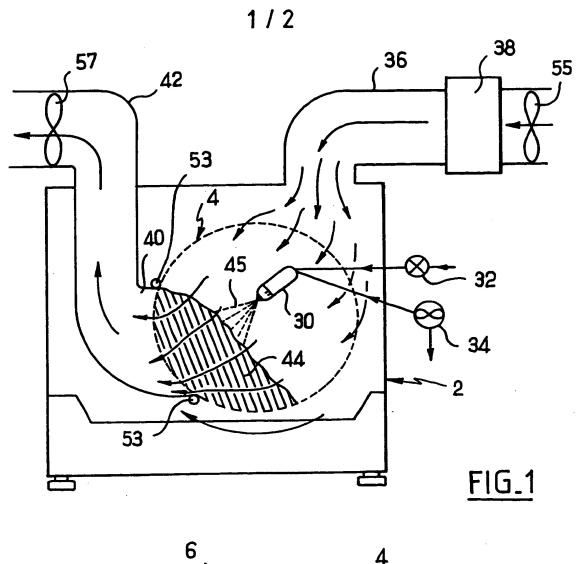
18. Conditionnement tel qu'un sachet ou une gélule, caractérisé en ce qu'il comprend des granules selon la revendication 17.

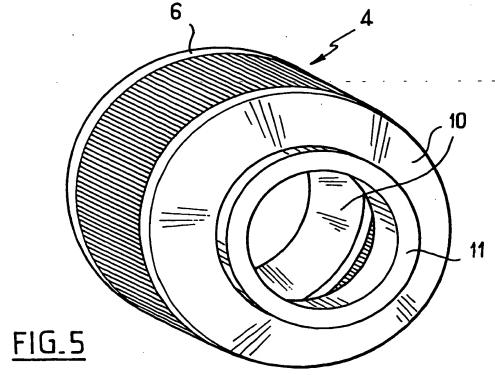
ORIGINAL

CVDIVICE DECISSORY

ONSEIL EN TOTTO ET ANDRE HEEL

26, Avanue Méber 75116 PARIS





CABINET REGIMBEAU
ORIGINAL

